

# Bölüm 8

## ACE VE NEPRİLİSİN İNHİBİTÖRLERİ İLİŞKİLİ ANJİOÖDEM

Sümevra Alan YALIM<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Anjioödem derinin; mukozal dokuların ve dil, dudaklar, göz kapakları, bağırsak duvarı veya genital organlar gibi kan akımı açısından zengin organların kendi kendini sınırlayan şişmesidir (ödem) (1). Ödem, vazoaaktif ajanlar nedeniyle postkapiller venlerin aşırı geçirgenliğinden kaynaklanır ve 2 ana tip anjioödem vardır. Histamin aracılı anjioödem (immünooglobulin E aracılı); hızlı gelişir ve kaşıntı ve döküntü (ürtiker) ile ilişkilidir (1). Bradikinin aracılı anjioödem (non-immünooglobulin E aracılı); ekstremiteleri, yüzü, gırtlak (hava yolu tıkanıklığı) veya bağırsak duvarını (karın ağrısı) içeren, döküntüsüz, kademeli başlangıçlı, kaşıntısız ödemdir. Bu alerjik olmayan anjioödem, herediter anjioödemli (HAE) hastalarda ve anjiyotensin converting enzim inhibitörleri (ACE-I leri) ile tedavi alan hastalarda görülür (2).

1980'lerde klinik uygulamaya giren ACE-I'lerinin; hipertansiyon, kalp yetmezliği ve diyabetik nefropati gibi birçok hastalık için birinci basamak ajan olmaya devam ederken (3) daha sonraki süreçte hastaların bir kısmında öngörülemeyen bir şekilde anjioödem neden olduğu saptanmıştır (4). Bu bölümde ACE-I'lerine bağlı olarak gelişen anjioödem tablosunun sıklığı, patofizyolojisi ve tedavisi gözden geçirilecektir.

<sup>1</sup> Arş. Gör. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Allerji ve İmmünoloji BD, alansumeyra@gmail.com

Hava yolu açıklığının değerlendirilmesi, özellikle yüz veya laringeal anjiödemli olanlarda, tedavide en önemli unsurdur. Gerektiğinde, endotrakeal entübasyon veya acil trakeostomi hemen yapılmalıdır. ACE-I ilişkili anjiödemde histamin aracılık etmediğinden antihistaminikler, antikolinergik ajanlar, kortikosteroidler veya epinefrin etkili değildir (20). Bradikinin düzeylerini düşürebilen C1 esteraz inhibitörü ve ACE içeren taze donmuş plazmanın, ACE-I ile indüklenen laringeal ödemli hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir (21). Kallikreini inhibe eden ve böylece bradikinin miktarını azaltan Berinert, Cinryze ve Ruconest gibi saflaştırılmış C1-inhibitör konsantrelerinin de ACE-I ile indüklenen anjiödem için etkili olduğu gösterilmiştir (22).

Bir ACE-I'ne karşı anjiödem yaşayan hastaların tipik olarak diğer tüm ACE-I'lerle birlikte anjiödem geçirebileceği varsayılır çünkü anjiödem bir aşırı duyarlılık reaksiyonu değil, bir sınıf yan etkisidir. Bu nedenle, ACE-I ile indüklenen anjiödem öyküsü olan hastalarda başka herhangi bir ACE-I kullanımını kontrendikedir (8). Renin-anjiyotensin kaskadı blokajına (örn., kardiyak koruma) ihtiyaç duyan ACE-I ile indüklenen anjiödemli hastalar, yakın izleme ile ARB'lere geçebilir. ARB ler bradikinin katabolizmasını bozmadığından teorik olarak bu ilaçların anjiödeme yol açması beklenmemektedir. Ancak anjiödem yaşayan hastalarda ACE-I kesildikten 6 ay sonra kadar ödem epizodları görülebilmektedir. Bu durum bu epizodların yanlı olarak ARB ye atfedilmesine neden olabilir o nedenle ACE-I ile anjiödem yaşayan hastalara mutlaka renin Anjiotensin sistem blokajı gerekiyorsa tercihen 6 ay sonra ARB ye geçilmesi bu dönemde başka bir ajanla tedavi devamı sağlanması önerilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Cicardi M, Zanichelli A. Diagnosing angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2013 Nov;33(4):449–56.
2. Hoover T, Lippmann M, Grouzmann E, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor induced angio-oedema: a review of the pathophysiology and risk factors. *Clin Exp allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 2010 Jan;40(1):50–61.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Sep;68(13):1476–88.
4. Byrd JB, Adam A, Brown NJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2006 Nov;26(4):725–37.

5. Toh S, Reichman ME, Houstoun M, et al. Comparative risk for angioedema associated with the use of drugs that target the renin-angiotensin-aldosterone system. *Arch Intern Med.* 2012 Nov;172(20):1582–9.
6. Burkhart DG, Brown NJ, Griffin MR, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor-associated angioedema: higher risk in blacks than whites. In: *Pharmacoepidemiology and drug safety.* England; 1996. p. 149–54.
7. Zuraw BL, Christiansen SC. Hereditary Angioedema and Bradykinin-Mediated Angioedema. In: *MIDDLETON'S ALLERGY, Principles and Practice.* 2020. p. 576–81.
8. Vasekar M, Craig TJ. ACE inhibitor-induced angioedema. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2012 Feb;12(1):72–8.
9. Smith RET, Ashiya M. Antihypertensive therapies. Vol. 6, *Nature reviews. Drug discovery.* England; 2007. p. 597–8.
10. Campbell DJ. Neprilysin Inhibitors and Bradykinin. *Front Med.* 2018;5:257.
11. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, et al. Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet (London, England).* 1998 Jun;351(9117):1693–7.
12. Grant NN, Deeb ZE, Chia SH. Clinical experience with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Otolaryngol neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol Neck Surg.* 2007 Dec;137(6):931–5.
13. Benson BC, Smith C, Laczek JT. Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced gastrointestinal angioedema: a case series and literature review. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47(10):844–9.
14. Slater EE, Merrill DD, Guess HA, et al. Clinical profile of angioedema associated with angiotensin converting-enzyme inhibition. *JAMA.* 1988 Aug;260(7):967–70.
15. Beltrami L, Zingale LC, Carugo S, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema: how to deal with it. *Expert Opin Drug Saf.* 2006 Sep;5(5):643–9.
16. Banerji A, Clark S, Blanda M, et al. Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. *Ann allergy, asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy, Asthma, Immunol.* 2008 Apr;100(4):327–32.
17. Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, et al. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med.* 2005 Jul;165(14):1637–42.
18. Cicardi M, Zingale LC, Bergamaschini L, et al. Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor use: outcome after switching to a different treatment. *Arch Intern Med.* 2004;164(8):910–3.
19. Beltrami L, Zanichelli A, Zingale L, et al. Long-term follow-up of 111 patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema. *J Hypertens.* 2011 Nov;29(11):2273–7.
20. Zuraw BL, Bernstein JA, Lang DM, et al. A focused parameter update: hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Jun;131(6):1491–3.
21. Hassen GW, Kalantari H, Parraga M, et al. Fresh Frozen Plasma for Progressive and Refractory Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-induced Angioedema. *J Emerg Med [Internet].* 2013;44(4):764–72. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0736467912008773>
22. Gelée B, Michel P, Haas R, et al. [Angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema: emergency treatment with complement C1 inhibitor concentrate]. *La Rev Med interne.* 2008 Jun;29(6):516–9.